Aus dem Pathologischen Institut des Marienkrankenhauses
Hamburg / Direktor: Prosektor Dr. Böhne

ÜBER DAS EROSIONSCARCINOM

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

Heinz Dominick
aus Imgenbroich

MARBURG 1940
DRUCKEREI BAUER MARBURG A.L.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
am 7. 6. 1940.

Referent: Prof. Dr. Versé.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Einleitung

Die frühzeitige Erkennung des Carcinoms ist für die radikale chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung von ausschlaggebender Bedeutung. Jede Erfahrung beweist täglich von neuem, daß die Ausschneidung des Krebsherdes zumeist nur dann von einem dauernden Erfolg begleitet ist, wenn der Tumor noch im Beginn seiner Entwicklung und vor seiner Ausbreitung in die Umgebung erfaßt wird. Für die Mehrzahl der Carcinome der inneren Organe ist diese frühzeitige Erfassung nicht möglich. Bei den Carcinomen der Körperoberfläche und der Körperöffnungen sind die diagnostischen Möglichkeiten erheblich besser. Unter diesen Carcinomen hat das Carcinom der Portio vaginalis uteri das praktisch bei weitem größte Interesse.

Die Tendenz geht bei den Carcinomen von der Körperoberfläche oder der äußeren Körperöffnungen dahin, sie zu erfassen, ehe sie Symptome machen. Je jünger der Krebs ist, um so weniger Erscheinungen sind da. Der latente Krebs der Portio ist von keinerlei klinischen Krankheitsanzeichen begleitet. Nach Hinselmann und seinen Mitarbeitern und nach den Untersuchungsergebnissen der zahlreicher werdenden Nachuntersucher zeigt sich der latente Portiokrebs an sehr eindeutig erkennbaren kolposkopischen Bildern und histologisch an charakteristischen Veränderungen der Plattenepithellage, wie sie von v. Franqué, von Schiller und von Hinselmann zuerst systematisch untersucht und beschrieben und an Einzelfällen von einer großen Reihe anderer Autoren ergänzt und bestätigt worden sind. Darüber soll später ausführlich berichtet werden.

Die sog. Erosion der Portio vaginalis uteri hat in der Frage der Histogenese des Portiocarcinoms stets eine erhebliche Rolle gespielt. In Anerkennung der grundsätzlichen Bedeutung regenerierender und proliferierender Vorgänge in der Carcinomentstehung ist die Erosion der Portio als Mutterboden des Portiocarcinoms bezeichnet worden. Aus dem Begriff des Erosionscarcinoms ist ein besonders aktives Vorgehen gegen die Erosion gefordert worden. Diese Vorstellungen vom Erosionscarcinom sind in den letzten Jahren auf Grund der eingehenden Untersuchungen von Robert Meyer und von Schiller wieder in den Hintergrund getreten vor allem aus der Erkenntnis, daß die Differenzierung der ausheilenden Erosion mit der damit verbundenen Epithelisierung und ausgedehnten Wucherung jugendlichen Plattenepithels in die Erosionsdrüsen hinein vom beginnenden Plattenepithelcarcinom in der Mehrzahl der Fälle nicht eindeutig gewesen ist.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, dieses praktisch so wichtige Problem an einem größeren Material zu prüfen. Einschlägige Arbeiten sind nur vereinzelt erschienen, in denen auf Grund größerer Reihenuntersuchungen und stufenmäßiger histologischer Materialverarbeitung zur Frage des Erosionscarcinoms Stellung genommen wurde.

Es standen uns für diese Untersuchungen eine größere Reihe von Fällen aus dem Einsendungsmaterial des Pathologischen Instituts des Marienkrankenhauses in Hamburg zur Verfügung. Aus dem reichen Material der Jahre 1935—1937 haben wir nur die Fälle verwendet, in denen die gesamte Portio oder doch der größere Teil verarbeitet werden konnte. Die excidierten Gewebstücke wurden sorgfältig orientiert in Paraffin eingebettet und ausgiebig in Stufen geschnitten. Die technische Verarbeitung des Materials genügt allen Anforderungen.

2. Die Portioerosion

Die Erosion ist nach Robert Meyer ein Defekt der Plattenepithellage der Portioschleimhaut, sodaß das Portiogrundgewebe selbst an die Oberfläche tritt. Sie zeigt sich makroskopisch als zumeist kreisförmige Rötung um den äußeren Muttermund, die selten bis in das Scheidengewölbe übertritt. Gegen die gesunde Portioschleimhaut ist sie stumpf, gering vertieft, dunkelrot, matt. Dieser Defekt wird bald von einer einschichtigen Zylinderepithellage bedeckt und erhält dadurch die glänzende, glatte, rötlich blaue Überhäutung der Pseudoerosion. Dieser Vorgang wird nach Robert Meyer als erstes Ausheilungsstadium bezeichnet. In den Fällen leichter Entzündung wuchert das Schleimepithelmaterial aus dem Cervicalkanal in die drüsenlose Portio. Die Drüsen proliferieren tief in das Stroma solange der entzündliche Prozeß andauert. Das Stroma selbst wird ödematös, die Stromaelemente proliferieren, quellen auf und gehen regressive Veränderungen ein.

Das Schleimepithel erliegt beim Abklingen der entzündlichen Reaktion der Austrocknung. Das Plattenepithel wuchert unter die Schleimepithellage. Es hebt sie ab, stört ihren Zusammenhang mit dem Portiogrundgewebe und sperrt die Versorgung, sodaß es ausstirbt. Das Plattenepithel stammt von benachbarten Randpartien der Erosion und einzelnen Plattenepithelinseln, die stehen geblieben sind. Wenn im Bereich der Pseudoerosion die Entzündung bezw. der macerierende Einfluß des Cervixsekretes nachläßt, gewinnt das Plattenepithel auf dem trockenen Boden die Oberhand. Wie unter das Schleimepithel der Oberfläche wächst es auch in die in das Portiostroma im ersten Ausheilungsstadium eingewucherten Drüsen und Krypten und hebt auch hier das Schleimepithel nach der Mitte zu ab. Ist die Angriffskraft des Plattenepithels sehr groß, dringt die undifferenzierte basale Epithelzellschicht in die Ecken und Buchten der Drüsen ein, um sich erst später aufzuschichten und zu differen-

zieren. In anderen Fällen, in denen die Proliferationstendenz geringer ist, reifen die wuchernden Plattenepithelmassen sofort zu mehrschichtigen Epithellagen aus, die sich nur an der Oberfläche ansiedeln und nicht in die Drüsen einwuchern, sondern ihre Ausmündung an der Oberfläche überspringen. Diese Ausheilung nennt Robert Meyer eine weniger glückliche Erosionsheilung, weil bei ihr eine volle Ausheilung nicht möglich ist. Es kommt dabei zu Ausschnürungen, zu Sekretstauungen und Cystenbildungen. Erst später können die Lumina noch mit Plattenepithelmassen ausgefüllt werden.

Bei der ersten glücklicheren Erosionsheilung wuchert also das Plattenepithel von der Oberfläche in die Erosionsdrüsen ein. Es dringt von der Peripherie her zwischen Fasergewebe und Schleimepithel in der Mitte zusammen und füllt den Drüsenraum zuletzt völlig aus. Es ist grundsätzlich wichtig, daß die Drüsenform mehr oder weniger erhalten bleibt und daß die Plattenepithelwucherung die Grenze der Drüse nicht überschreitet und nicht in das Stromagewebe eindringt. Eine Ausheilung kommt dann zustande, wenn das Plattenepithel die Drüsenlichtungen erstickt hat und im weiteren Ablauf der Entwicklung langsam die unregelmäßige Oberfläche sich ausrichtet, indem die mit Plattenepithel ausgekleideten Buchten und Drüsen verschwinden und auf die Oberfläche zurückgezogen werden.

In den meisten Fällen kommt es aber nur zu einer partiellen Ausheilung. Häufig bleiben in der Tiefe abgeschnürte Drüsengänge zurück, die bei einer neuen Entzündung das Epithelmaterial des neuen Schleimepithelüberzuges liefern. Die Entwicklung und Ausheilung ist aus diesem Grunde schwierig zu verfolgen und zu beurteilen, weil die einzelnen Stadien des Ablaufes kaum jemals rein zur Darstellung kommen. Die verschiedenen Stadien und Formen der Erosionsausheilung liegen nebeneinander, die Überhäutung mit Cervicalepithel, das Ueberbleiben des gewucherten Cervixepithels in der Tiefe des Stromas, die Abschnürung von Cysten und das Wiederaufleben entzündlicher Prozesse wechseln miteinander ab.

So entstehen Bilder, die bis zu einem gewissen Grade charakteristisch sind und von einander abgrenzen lassen:

1. die einfache Erosion, ein umschriebener flacher, drüsenloser Epitheldefekt,
2. die glanduläre Erosion mit Drüsen und Buchten und mit Proliferation von schmalen Schlauchbildungen,
3. die papilläre Erosion, eine drüsenreiche Erosion mit starker, die Oberfläche überragender Stromawucherung durch bindegewebige Proliferation, Granulationsgewebsbildung und Oedem der Grundsubstanz.

Es interessiert in diesem Zusammenhang in erster Linie das zweite Ausheilungsstadium der Erosion, in dem das Plattenepithel vom Rande oder von stehen gebliebenen Inseln aus unter dem Schleimepithel, zwischen ihm und dem Stroma sich vorschiebt, das

Schleimepithel abhebt und abstößt. Wir haben oben geschrieben, daß dieses Plattenepithel als breiter Saum in später sich schichtender Masse vorwächst, langsam in die Erosionsdrüsen eindringt oder ihre Ausmündungen auch überspringt, sodaß die Drüsenlumina abgeschnürt und erweitert und zum Teil erst spät mit Plattenepithelmassen angefüllt werden, daß das Plattenepithel aber auch einreihig, mehr dem embryonalen ähnlich, nicht geschichtet, schnell vorwärts unter das zylindrische Epithel wuchert und schnell die tiefsten Verzweigungen der Erosionsdrüsen anfüllt, sodaß schmale solide Zapfen embryonal gestalteten Plattenepithels unter Umständen mit Kernteilungsfiguren in ein stark entzündlich infiltriertes Portiostroma einragen.

Diese Bilder sind in ihrer Deutung nicht einfach und werden sicher heute noch stark verschieden gewertet. Während heute noch zumeist das Eindringen undifferenzierter Plattenepithelmassen in die Drüsenschläuche mit Abhebung des Schleimepithels als beginnende Tiefenwucherung eines Portiocarcinons gedeutet wird, haben besonders Robert Meyer und seine Schüler gezeigt, daß ein Carcinom nicht vorliegt, solange die Drüsenform einigermaßen erhalten bleibt und die genügend eingehende Verarbeitung ein Einwuchern der Epithelmassen über die Drüsengrenze hinaus in das Faserstroma ausschließt. Ueber die histologische Differenzierung der unreifen Epithelzelle als weiteres charakteristisches Merkmal des Carcinoms werden wir weiter unten sprechen.

3. Das beginnende Plattenepithelcarcinom

Ueber das histologische Bild des beginnenden Plattenepithelcarcinoms der Portio sind in den letzten Jahren eine Reihe von Arbeiten erschienen, die eine weitgehende Verständigung über die path. Veränderungen der Plattenepithellage erzielt haben, die eine „Hyperaktivität mit der Gefahr maligner Ausartung“ oder — bereits ein Plattenepithelcarcinom bedeuten. Dazu gehört in erster Linie die „anaplastische Atypie und Polymorphie des Zellaufbaues“. Die Plattenepithellage ist mäßig stark verdickt. Die Kerne der Basalis sind nicht als gleichmäßige schlanke Ovale, die palisadenförmig in einer Reihe nebeneinander stehen, sondern als kleinere und größere, plump ovale oder rundliche Gebilde erkennbar, die in wechselnder Höhe neben- aber auch über- und untereinander liegen. Sie bilden nicht wie im normalen Epithel eine nach oben und unten scharf begrenzte Reihe, sondern dadurch, daß einzelne Zellen höher und andere tiefer treten, hat man mitunter den Eindruck, als wären nicht eine, sondern mehrere Reihen von Basalzellen vorhanden. Die scharfe Abgrenzung gegen das Bindegewebe ist wie beim normalen Epithel gut gewahrt. Der Unterschied zwischen den Zellen der Basal- und Stachelzellschicht ist beim Carcinom weitgehend verwischt. Die Ausdifferenzierung der Stachelzellen fehlt entweder vollständig oder ist unvollkommen. Sie ähneln den unreifen Elementen

der Baslis und zeigen ovale, auch spindelige Formen und ein sehr spärliches Cytoplasma. Vor allem besteht in den mittleren Schichten eine stark unregelmäßige Anordnung der Zellen, eine Ungleichheit in der Zellgröße, vor allem auch der Zellkerne in Bezug auf Größe, Form und Anfärbbarkeit, Mitosen können in größerer Zahl vorkommen. Die oberen Schichten die bei der normal aufgebauten Plattenepithellage ein Fachwerk verdickter Zellwände bilden, deren Einzelelemente kein Protoplasma mehr und höchstens noch einen geschrumpfen Kern zeigen, lassen beim Carcinom ein fast vollkommen erhaltenes Protoplasma und gut anfärbbare Kerne erkennen. Die Grenze der Krebsepithellage gegen die normale Epithellage ist scharf. Es fehlt stets ein Uebergang. Die Demarkationslinie verläuft schräg, sodaß die carcinomatöse Epithellage im Bereich der Basalschicht die normale Epithellage überragt. Dieser scharfe Uebergang ist so charakteristisch, daß er die Diagnose Carcinom zu stützen imstande ist. Das Tiefenwachstum des carcinomatösen Epithels gehört bereits einem vorgeschrittenen Stadium an, darf also letzten Endes für die Diagnose Plattenepithelcarcinom nicht ausschlaggebend sein. Eine unregelmäßige Anordnung von Epithelzapfen und eine ungleichmäßige Gestaltung mit plumpen, kolbigen oder pilzförmigen Bildungen kann die Diagnose Carcinom wohl bestätigen. Unterstützend ist für die Carcinomdiagnose auch die entzündliche Infiltration unter dem veränderten Epithel, aber ebenso wie die Zapfenbildung nicht absolut notwendig. Allein ausschlaggebend für die Diagnose Carcinom ist letzten Endes die beschriebene anaplastische Atypie und Polymorphie des Epithelaufbaues.

4. Das Erosionscarcinom

Für die kritische Auswertung der bisher über das Erosionscarcinom veröffentlichten Untersuchungen bedarf es zur Beantwortung der Fragen: Gibt es ein aus Erosionsdrüsen hervorgegangenes Adenocarcinom und gibt es ein aus dem proliferierenden Plattenepithel der ausheilenden Portioerosion entstandenes Plattenepithelcarcinom? noch einiger grundsätzlicher Ueberlegung.

Es gilt am Objekt den Nachweis zu führen, daß in einem Falle Erosionsdrüsen und jugendliche Krebsschläuche, im anderen Falle proliferierendes Plattenepithel an der Oberfläche oder in den Drüsenlumina der ausheilenden Erosion und ein junges Plattenepithelcarcinom nebeneinander auftreten, also jene Phase zu erfassen, wo das carcinomatöse Wachstum die ausheilende Erosion noch nicht überwuchert hat. Es genügt also nicht der Nachweis einwuchernder Plattenepithelcarcinommassen in die Lumina der Erosionsdrüsen, weil in diesen Fällen der schlüssige Beweis nicht erbracht ist, daß das Carcinom unmittelbar im Anschluß an die entzündlichen Regenerationsprozesse entstanden ist. Zum Beweis gehört der Nachweis eines jugendlichen Carcinoms im unmittelbaren Anschluß an die

Regenerationsprozesse bei der ausheilenden Erosion, also an chronisch entzündliche Infiltrate und an die Epithelisierung.

Die Vorgänge bei der Erosionsheilung sind ausführlich beschrieben. Es wurde dargetan, daß die Bilder sehr ähnlich sein können und auch von Fachpathologen heute noch sehr verschieden gewertet werden. Zur Diagnose Carcinom gehört in erster Linie die Atypie und Polymorphie des Zellaufbaues und die Unreife der einzelnen Zellelemente. In der Mehrzahl der Fälle kommt dazu die Durchbrechung der Drüsengrenzen durch die path. aufgebauten Plattenepithelmassen mit Einwucherungen ins freie Stroma und mit abnorm geformter Zapfenbildung, unter Umständen ein der Zellenunreife entsprechender Mitosenreichtum und eine starke zellige Reaktion in der Umgebung der wuchernden Epithelmassen. Es wurde bereits betont, daß im Ablauf der Epithelisierung der ausheilenden Portioerosion ein Polymorphismus der einzelnen Epithelzellen insbesondere in Bezug auf Größe- und Färbungsintensität die Differenzierung schwer machen kann. Für diese Einzelfälle hilft die Masse der carcinomverdächtigten einzelnen Momente eine Entscheidung zu treffen.

Wenn wir diese Voraussetzungen als notwendig und gegeben erachten, bleiben in der spärlichen Literatur nur einige wenige Fälle übrig, die überhaupt auf Grund einer genügenden histologischen Untersuchung und Beschreibung beweiskräftig erscheinen.

Von den älteren Autoren, die sich für die aetiologische Bedeutung der Erosion für das Plattenepithelcarcinom der Portio eingesetzt haben, existieren histologische Untersuchungen nicht, in denen die Unterscheidung der Epithelisierung der Erosion vom beginnenden Plattenepithelcarcinom möglich ist. Das gilt für Gottschalk, der sich eindringlich für die Ausschneidung der Erosion als vorbeugende Maßnahme gegen das Erosionscarcinom einsetzt, für Gebhardt, Limböck und Frankl, die vom Standpunkt des Klinikers ohne entsprechende histologische Unterlagen die Existenz des Erosionscarcinoms anerkennen. Erst Robert Meyer hat sich unter Beachtung der oben gegebenen Grundlagen mit dem Problem eingehend auseinandergesetzt.

In 11 Fällen von ausgedehnter sicher schon längere Zeit bestehender Erosion und Ulceration der Portio hat Robert Meyer sehr kleine Carcinome nachweisen können, die von der Oberfläche in die Tiefe wuchern. Er fand inmitten einer glandulären Erosion ein sehr kleines Carcinom von 3 mm größter Ausdehnung an der Oberfläche, das von wenigen kurzen Plattenepithelzapfen ausggehend sofort eine eindeutig atypische diffuse Ausbreitung nahm. In einer großen Reihe von anderen Fällen, in denen sich auf dem Boden einer Erosion ein Plattenepithelcarcinom fand, in denen sich zwischen den Erosionsdrüsen grobe Zapfen von Plattenepithelien im freien Stroma erkennen ließen und gleichzeitig die Erosionsdrüsen selbst ganz oder teilweise von indifferenten Plattenepithelmassen angefüllt waren, ließ

sich der Nachweis einer primären Carcinomentstehung auf dem Boden der ausheilenden Erosion nicht führen. Es ließ sich aber aus der Auswertung der Frühfälle von Plattenepithelcarcinom die Vermutung aussprechen, daß sie sich besonders häufig an einer erodierten und ulcerierten Portio vorfinden.

Auf der anderen Seite stehen die Untersuchungsergebnisse von Schiller. Er hat an einem anderen Material gearbeitet und nicht allein Erosionen, sondern alle operativ gewonnenen Portioanteile auf junge Krebse untersucht. Er konnte unter 9 einwandfrei beobachteten Fällen ganz jugendlicher Plattenepithelcarcinome keinen einzigen heranziehen, in dem sich ein Zusammenhang zwischen Erosion und Carcinom auch nur mit Wahrscheinlichkeit feststellen ließ. Der Krebs ging in allen Fällen wohl vom äußeren Muttermund aus aber nicht von abgesprengten und eingewachsenen Teilen des Plattenepithels, sondern von seinen an das Zylinderepithel anstoßenden am weitesten zentral gelagerten oberflächlichen Anteilen. In keinem Fall war ein beginnender Krebs neben einer Erosion gelagert, in dem sich mit Sicherheit hätte sagen lassen, daß die Erosion das primäre und das Carcinom nachträglich auf Grund eines Reizes der Erosion entstanden wäre. Alle jungen Krebse zeigten erhaltenes Epithel, das sich ohne Defekt und Desquamation in Krebs umwandelt. Wo sich Erosion und Carcinom nebeneinander finden, ist das Carcinom schon immer in einem vorgeschrittenen Stadium gewesen und die Erosion als Folge einer Abschilferung des oft vereiterten Epithels über dem durch Reiz des einwuchernden Krebses entzündeten Stroma erklärbar.

5. Eigene Untersuchungen

Es standen uns zu eigenen Untersuchungen aus dem Einsendungsmaterial des Pathologischen Institutes des Marienkrankenhauses Hamburg die Probeexcisionen aus der Portio aus den Jahren 1935, 1936 und 1937 zur Verfügung. Wir haben nur die Fälle aufgenommen, die genügend weit ausgeschnitten waren, um die pathologischen Veränderungen in ihrer ganzen Ausdehnung zu erfassen. Das Material wurde in Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet, sorgfältig orientiert und in Stufen senkrecht zur Oberfläche geschnitten.

Aus dem Jahre 1935 standen 90 Fälle zur Verfügung, 69 Erosionen und 21 Carcinome. Von den Erosionen waren 22 glanduläre Erosionen, 23 papilläre Erosionen und 24 ausheilende Erosionen. Im Jahre 1936 waren es 104 Fälle, 86 Erosionen und zwar 22 glanduläre, 16 papilläre und 48 ausheilende Erosionen. Aus dem Jahre 1936 wurden 18 Carcinome ausgewertet. Im Jahre 1937 waren es 154 Fälle, 125 Erosionen und 29 Carcinome. Unter den Erosionen waren 44 glandulär, 18 papillär und 63 in Ausheilung.

Bei den histologischen Untersuchungen der glandulären und papillären Ersionen haben sich keine Befunde ergeben, die von den

längst anerkannten wesentlich und prinzipiell abweichen. Die glanduläre Erosion hat sich auch in unseren Fällen als umschriebener Plattenepitheldefekt mit Ersatz durch eine Schleimepithellage mit mehr oder weniger starker Entwicklung von Erosionsdrüsen, zumeist auch mit Stromaauflockerung und Oedem der Grundsubstanz und mit infiltrativen entzündlichen Veränderungen geringeren Umfanges, unter Umständen mit Granulationsgewebsentwicklung und Abstoßung der Schleimepithellage gezeigt. Bei der papillären Erosion haben die ödematöse Aufquellung des Stromagewebes und die entzündlichen Infiltrationen im Vordergrund des Bildes gestanden. Die Erosionsdrüsen sind gewöhnlich länger gestreckt. — Die ausheilende Erosion zeigt zunächst eine Abglättung der unregelmäßigen Oberfläche. Die Drüsen liegen zumeist abgeschnürt und isoliert, unregelmäßig verteilt, fast stets mehr oder weniger stark cystisch ausgeweitet in der Tiefe. Das Portiostroma ist hart, die Fasern sind hyalinisiert, sehr breit. Nur an wenigen umschriebenen Stellen finden sich gewöhnlich kleine Reste entzündlicher Infiltrationen. Eine bedeckende Epithellage fehlt häufig. Ist sie vorhanden, findet sich eine mehr oder weniger defekte Schleimepithellage oder bereits eine geschichtete Epithellage.

Diese epidermoidale Ueberhäutung der ausheilenden Portioerosion haben wir im ganzen in 31 Fällen gefunden. Auch sie hat die bekannten typischen Bilder gezeigt. Von den Randpartien aus wuchert eine vielschichtige neue Epithellage über den erodierten Bezirk. Gegen das normale Epithel ist die Grenze scharf. Irgend welche Uebergänge fehlen stets. Der Unterschied gegen die normal aufgebaute und deutlich geschichtete Epithellage der Portioschleimhaut ist ganz unverkennbar. Es besteht zunächst eine gleichförmige relativ breite Lage ovalgestalteter, in Form und Lagerung auf senkrecht geführten Schnitten gleichmäßiger Epithelzellen. Die Schichtdicke ist gleichmäßig, etwa doppelt so dick als die normale Plattenepithellage. An der Grenze zum normalen Plattenepithelüberzug kann eine umschriebene Verdickung bei gleichartigem schichtlosem Aufbau bestehen. Die Grenze gegen das Portiogrundgewebe ist gut gewahrt. Das Schleimepithel wird durch die sich zwischen dem Portiogrundgewebe und ihr vorschiebende Plattenepithellage abgehoben. Die Einwucherung in die Erosionsdrüsen ist in der Mehrzahl der Fälle deutlich. Sie umfaßt meist nur den Drüsenhals, später und erheblich seltener den Drüsenkörper oder mehr oder weniger große Anteile des Drüsenkörpers. Auch hier wird die Schleimepithellage allmählich abgehoben und gleichförmig nach der Mitte zusammengedrängt. Umschriebene Komplexe regressiv veränderter Schleimepithelien bleiben in der Mitte durch die Schleimfärbung nachweisbar noch lange erhalten. Am ehesten verschwinden sie bei den kleineren oberflächlich gelagerten Drüsenbildungen. Die grobe Form war auch bei den tiefer gelagerten großen Drüsen immer gut erhalten und nie war eine Durchbrechung der Drüsenbegrenzung nachzuweisen. Auch in der

Tiefe der Drüsenfundi waren die Formen der einzelnen epithelialen Zellelemente stets gleichartig im feinen Aufbau, in Lagerung und Anfärbbarkeit. Regressive Veränderungen haben wir nie feststellen können. Mitosen waren nur vereinzelt erkennbar. In der Tiefe des Portiostromas fehlen entzündliche Veränderungen in der Umgebung der epithelialen Zapfen so gut wie stets. In den oberflächlichen Anteilen haben wir sie unter der oberflächlich neu gebildeten Plattenepithellage häufiger in verschiedenartigster Ausdehnung erkennen können.

Die über die erodierten Portiobezirke sich neu bildende Plattenepithellage kann in vereinzelten Fällen mehr oder weniger weit ausgereift sein. In diesen Fällen haben wir am Uebergang in den normalen Epithelüberzug der Portioschleimhaut eine kurze Strecke verdickten ungeschichteten embryonalen Plattenepithels erkennen können. Es ist daraus der Schluß vielleicht berechtigt, daß die weitere Ausreifung und Schichtung der Epithellage ein Ausbildungsstadium eines ursprünglich embryonal aufgebauten Plattenepithelüberzuges darstellt. Es fällt auf, daß in diesen Fällen das Eindringen der Plattenepithelmassen in die Erosionsdrüsen hinein vielleicht seltener zu erkennen ist. Sie bleiben fast ausschließlich an der Oberfläche. Die neugebildete ausgereifte und geschichtete Epithellage ist im Gegensatz zur embryonalen Epithellage stark unregelmäßig breit und bildet Verdickungen und grobe Zapfen die sich aus rundlichen großen Plattenepithelien zusammensetzen. Die Schichtung bleibt in ihrem Bereich deutlich erhalten. Auffallende Infiltrationen fehlen in der direkten Umgebung dieser Zapfenbildung.

Unter Umständen kann die Epithelisierung sehr spät erfolgen, wenn die Oberfläche der Erosion sich egalisiert hat und die Erosionsdrüsen bereits an die Oberfläche zurückgezogen sind. Es kann dann der Nachweis einer Epithelisierung einer alten Erosion außerordentlich schwer sein und ein Bild entstehen, das dem oberflächlichen krebsigen Belag ähnlich ist. Diese Gefahr der Verwechslung ist besonders dann gegeben, wenn nur ein kleineres Stückchen excidiert und eine eingehende stufenmäßige Verarbeitung versäumt wurde. Die Grenze gegen die normale Epithellage ist scharf wie beim krebsigen Belag. Es kann eine geringgradige Polymorphie der Epithelien und eine mangelhafte und wechselnde Anfärbbarkeit und eine reichliche Mitosenbildung bestehen. Unterhalb der Epithellage können dichte Infiltrationen nachweisbar sein. In diesen unklaren Fällen ist eine neue größere Excision oder die Amputation der Muttermundslippe zu fordern und die Lokalisation der Veränderungen besonders hinsichtlich der Lagebeziehungen zum äußeren Muttermund zu klären. Bei einer 48jährigen Frau, die seit Jahren wegen einer großen Erosion an der vorderen Muttermundslippe in Behandlung war, zeigte sich an keiner Stelle eine Erosionsdrüse, sondern nur der bisher an und für sich auf Grund der oben beschriebenen histologischen Kriterien des krebsigen Epithels verdäch-

tige Plattenepithelüberzug. Die Probeexcision ergab oben beschriebenes Bild. Erst Serienschnitte an der amputierten vorderen Muttermundslippe ließen dann ganz vereinzelt kurze breite cystisch ausgeweitete Reste der Erosionsdrüsen erkennen. Die Frau ist seit über drei Jahren gesund geblieben.

Unter unseren Fällen von Carcinom der Portio haben sich grundsätzliche Abweichungen von den bekannten histologischen Befunden nicht ergeben. Die beiden adenomatösen Portiocarcinome waren so weit ausgedehnt und hatten die ganze Cervix mit schmalen englumigen dicht nebeneinander gelagerten drüsenartigen Formationen soweitgehend durchsetzt, daß über den Ausgangspunkt der Carcinome, besonders über ihre Beziehungen zu Erosionsdrüsen auf Grund histologischer Befunde nichts ausgesagt werden kann.

Unter den Plattenepithelcarcinomen der Portio waren 2 ausgereifte verhornende Plattenepithelcarcinome mit ausgedehnten Zapfenbildungen, die die ganze Portiooberfläche eingenommen hatten und auf die angrenzende Vaginalschleimhaut übergingen.

Die über 64 Portiocarcinome waren unreife Plattenepithelcarcinome. Hier haben sich im einzelnen die außerordentlich wechselvollen histologischen Bilder auch in unserem Material erkennen lassen, die wir aus der großen Literatur kennen. Ganz beginnende Fälle „krebsigen Epithelbelages" haben wir nicht gesehen.

Im Bereich des Plattenepithelcarcinoms haben sich in nicht seltenen Fällen Drüsenbildungen nachweisen lassen. In unserem Material war es in 18 Fällen. In einzelnen Fällen ausgedehntester Tumorentwicklung ist die Herkunft dieser Drüsen nicht sicher zu entscheiden. Es kann sich dabei um hyperplastische und deformierte Carvixdrüsen handeln. In der Mehrzahl der Fälle waren es aber einwandfrei Erosionsdrüsen. Die Drüsen selbst sind ganz intakt. Ihre Form und Lagerung sind gleichförmig. Das Lumen ist mehr oder weniger stark ausgeweitet, manchmal durch die Tumormassen zusammengedrängt. Die auskleidende Epithellage ist gut erhalten. Die wuchernden Plattenepithelmassen liegen im Stroma zwischen den Drüsen und bilden zumeist grobe breite Zapfen oder feinere solide Züge polymorpher Epithelzellen. Es erscheint auffallend, daß eine Ausbreitung und Wucherung der Plattenepithelmassen im Bereich des Drüsenlumens im Gegensatz zur ausheilenden Erosion mit fortschreitender Epithelisierung ausgesprochen selten ist. Einen Einbruch von Plattenepithelcarcinommassen in ein Drüsenlumen haben wir nur in einem Falle an Serienschnitten sicher beweisen können.

In diesen 15 Fällen von Plattenepithelcarcinom der Portio mäßiger Ausdehnung mit dem Drüsenbefund im Bereich der Tumormassen steht neben dem Carcinom sicher eine Erosion, und es ist anzunehmen, daß die Erosion älter ist als das Carcinom. Das Carcinom muß also auf dem Boden der glandulären Erosion sich ausgebreitet haben. Aus den Bildern ist aber eine Beziehung zwischen

beiden nicht abzuleiten. Es ist für diese Fälle unmöglich den Nachweis zu führen, daß die Erosion die Grundlage des Carcinoms darstellt und daß sich das Carcinom auf dem Boden der alten Erosion im Ablauf der Erosionsheilung mit den ausgedehnten entzündlichen Veränderungen und der Epithelisierung gebildet hat. Es ist mit gleichem Recht anzunehmen, daß das Plattenepithelcarcinom aus der Umgebung der Erosion oder — wie Schiller für seine Frühfälle betont — vom Uebergang des Zylinderepithels der Cervix in das Plattenepithel der Portio entwickelt und die Erosion überwuchert hat. Es erscheint durchaus denkbar, daß das Plattenepithelcarcinom auf der erodierten Oberfläche besonders schnell wächst oder besonders schnell und weitgehend in das im Bereich der Erosion ödematös aufgelockerte Stroma einwuchert.

In unserem ganzen Material haben wir 2 Fälle, in denen mit Sicherheit die Entstehung eines Plattenepithelcarcinoms auf dem Boden einer ausheilenden Portioerosion zu beweisen ist.

Der erste Fall betrifft eine 44 jährige Frau, aus deren Anamnese nichts Charakteristisches bekannt ist. Wir erhielten die gesamte Portio in zwei großen Stücken wegen einer lange Monate vergeblich behandelten großen Erosion.

Uebersichtsschnitte zeigen zunächst die große typische Erosion, die halbmondförmig den äußeren Muttermund im Bereich der vorderen Muttermundslippe umschließt und sich deutlich gegen den äußeren Muttermund und gegen die Peripherie abgrenzt. Auch mikroskopisch ist die scharfe Begrenzung der normalen Plattenepithellage eindeutig. Diese ist absolut klar aufgebaut, geschichtet und ausgereift. Im Bereich der Erosion zeigt sich zunächst eine vorgeschrittene Epithelisierung. Die Schleimepithellage ist an der Oberfläche vollständig durch die breite Plattenepithellage ersetzt. In der Tiefe finden sich die erweiterten Lumina der Erosionsdrüsen. Eine Einwucherung der Plattenepithelmassen in die oberflächlichen Drüsenanteile ist nur ganz vereinzelt unter Abhebung der Schleimepithellage erkennbar. Eine Tiefenwucherung der Plattenepithelmassen in die tieferen Drüsenanteile fehlt. Der Aufbau dieser Plattenepithelmassen ist sehr gleichförmig. Die einzelnen Epithelzellen sind gleichartig strukturiert, gelagert, regelmäßig anfärbbar. Nach den oben beschriebenen Kriterien stellt diese Plattenepithelwucherung somit eine gutartige Epithelisierung einer ausheilenden Erosion dar. Mitten in dieser Erosion findet sich eindeutig eine beginnende Entwicklung eines jugendlichen Plattenepithelcarcinoms. Sie ist durch eine Zapfenbildung charakterisiert, die von der oberflächlichen Plattenepithellage ausgeht. Die einzelnen Epithelzellen sind absolut polymorph in Form und Lagerung, zumeist rundlich atypisch in ihrer stark wechselnden Kernanfärbung und enthalten im Gegensatz zur oberflächlichen Epithellage sehr zahlreiche Kernteilungsfiguren. In der Mitte dieser Zapfen finden sich vereinzelt Kernpyknosen. Trotz der eindeutig ausgesprochenen Diagnose: jun-

ges unreifes Plattenepithelcarcinom auf dem Boden einer ausheilenden Erosion glaubte der Gynäkologe mit der Portioamputation auszukommen, behielt die Patientin aber in regelmäßiger Kontrolle. Sie erschien nach 10 Monaten, nachdem sie die monatliche Kontrolle wegen einer Reise 3 Monate unterbrochen hatte, mit einem erbsengroßen Recidiv in der Narbe. Die Excision ergab ein sehr polymorphes und unreifes Plattenepithelcarcinom. Nach der Totalextirpation ist die Patientin bis heute ($3^1/_2$ Jahre) recidivfrei geblieben.

Der zweite Fall betrifft eine 49jährige Frau. Bei ihr bestand eine sehr große kreisförmige Erosion um den Muttermund, aus deren Mitte ein kleines Stückchen excidiert wurde. Dieses Stückchen zeigte eine typische ausheilende Erosion mit sehr ausgedehnten entzündlichen Veränderungen, vor allem mit flächenhaften Granulationsgewebsbildungen. In der Umgebung der Erosionsdrüsen war eine Epithelisierung nachweisbar. Kein Anhaltspunkt für Carcinombildung. Die Portio wurde 4 Wochen später amputiert. Erst die zweite Untersuchung, die stufenmäßig und später serienmäßig angestellt wurde, hat die beginnenden Carcinombildung aufgedeckt.

Die Erosion zeigt auch hier einen im Grunde charakteristischen Aufbau. An der Oberfläche liegt im Bereich der hinteren Muttermundslippe eine Plattenepithellage als Zeichen der Epithelisierung. Sie ist weiter ausgereift als in der Mehrzahl der übrigen Fälle. Relativ schmal zeigt sie eine beginnende Schichtung. Die Einwucherung in die Erosionsdrüsen ist besonders ausgeprägt. In der Mitte der flachen und breiten Zapfen haben sich mehrfach Reste der zylindrischen Epithellage durch die Schleimfärbung nachweisen lassen. Diese einwuchernden Plattenepithelzapfen bestehen aus jugendlichen, gleichmäßig geformten und anfärbbaren, ovalgestalteten Epithelien. Es handelt sich bei ihnen sicher um eine gutartige Einwucherung von jugendlichen Plattenepithelmassen in die Lumina der Erosionsdrüsen im Ablauf der Epithelisierung. In einem umschriebenen Bezirk in der Mitte der Erosion findet sich eine beginnende Carcinombildung. Sie geht von einer Gruppe von Zapfen im Bereich der Erosionsdrüsenlumina aus. — Die Form der Drüsen ist verwischt. Die Plattenepithelmassen überschreiten die Grenze der Erosionsdrüsen. Es gehen wie beim ersten Fall schmale Züge rundlicher oder ovalgestalteter Epithelzellen in das umgebende stark infiltrierte und aufgelockerte Stroma. Diese Einwucherung polymorph gestalteter Epithelien über die Drüsengrenzen in ein stark infiltriertes Portiostroma beweist ein Plattenepithelcarcinom. Die Beschränkung dieser beginnenden Plattenepithelcarcinombildung auf den Bezirk einer glandulären ausheilenden Erosion mit vorgeschrittener epidermoidaler Ueberhäutung beweist die Entstehung des Plattenepithelcarcinoms auf dem Boden der Erosion.

6. Zusammenfassung der Befunde

Aus dem Einsendungsmaterial des Pathologischen Instituts des Marienkrankenhauses Hamburg der Jahre 1935/1937 haben wir 348 Probeexcisionen aus der Portio vaginalis uteri eingehend histologisch untersucht. Unter diesen Fällen waren 280 Erosionen und 68 Portiocarcinome. An den Erosionen überprüften wir unter Beachtung des Krankheitsablaufes die anerkannten histologischen Bilder, insbesondere die der Ausheilung und Epithelisierung. An den Carcinomen untersuchten wir besonders den atypischen Zellaufbau, die Polymorphie und Atypie der einzelnen epithelialen Elemente und stellten diese Befunde zum Aufbau der Plattenepithellage bei der Epithelisierung der ausheilenden Erosion und zur Form der einzelnen embryonalen Epithelzellen in Vergleich. Wir untersuchten besonders die Carcinome, in deren Ausbreitungsbereich Gruppen von Erosionsdrüsen der Portio sich nachweisen ließen und das Carcinom die glanduläre Erosion überwuchert hatte. Unter unseren 135 Fällen von ausheilender Erosion fanden wir zwei eindeutige Erosionscarcinome, sehr kleine, aber histologisch eindeutige Plattenepithelcarcinome inmitten einer ausheilenden Erosion mit Epithelisierung, in denen die Entstehung des Carcinoms auf dem Boden der Erosion eindeutig ist. Der erste von diesen beiden Fällen von Erosionscarcinom ist durch ein Recidiv in der Amputationsnarbe als Carcinom verifiziert.

Es erhebt sich noch die Frage, ob auf dem Boden einer Erosion ein Plattenepithelcarcinom der Portio entstehen kann und aus den Erfahrungen, die wir bei der eingehenden Untersuchung eines größeren Materials gewonnen haben, die Berechtigung und Notwendigkeit einer aktiven Therapie der Erosion sich ableiten läßt, wie dies z. B. Gottschalk vorgeschlagen hat. Wir müssen zur Beantwortung dieser Frage zunächst bedenken, wie außerordentlich selten ein Erosionscarcinom mit Sicherheit nachzuweisen ist und wie außerordentlich häufig auch ausgedehntere Erosionen in jedem Lebensjahr vorkommen und unter entsprechender konservativer Therapie ausheilen. Allerdings müssen wir uns auch auf der anderen Seite vor Augen halten, daß in 15 von 68 Fällen von Portiocarcinomen im Bereich der Tumormassen Erosionsdrüsen nachzuweisen waren, deren Befund an Beziehungen beider zueinander denken lassen muß. Allerdings ist bei 53 von 68 Fällen von Portiocarcinom irgend ein Zusammenhang mit einer glandulären Erosion der Portio nicht nachweisbar gewesen. Aus diesen Zahlen ist wohl der Schluß zu ziehen, daß auch die Erfahrungen an unserem Material gegen die Notwendigkeit einer Ausschneidung der Erosion der Portio sprechen. Diese Auffassung berührt selbstverständlich nicht die Notwendigkeit einer konsequenten Therapie und Beobachtung bis zur vollen Ausheilung.

Schrifttum.

Adelheim: Med. Klin. 38, 1923, 1925.
Babes: Arch. Gynäk. 142, 760, 1930.
Benthin: Mon. Geb. 38, 360, 1913.
Fischl: Arch. Gyn. 15, 76, 1879.
— — Arch. Gyn. 16, 192, 1880.
— — Zbl. Gynäk. 425, 1880.
Frankl: Zbl. Gynäk. 48, 725, 1924.
von Franqué: Zbl. Gynäk. 51, 898, 1927.
— — Med. Klin. 491, 1931.
— — Mon. Geb. 94, 1933.
Gerich: Med. Klin. 19, 1923.
Gottschalk: Z. geb. 64, 647, 1909.
Hinselmann: Zbl. Gynäk. 1927.
— — Zbl. Gynäk. 1928.
— — Wien. Klin. Woch. 1928.
— — Mon. Geb. 1928.
— — Arch. Gynäk. 133, 1928.
— — Zbl. Gynäk. 1933.
— — Dtsch. Med. Woch. 60, 703.
Hirschberg: Zbl. Gynäk. 1925.
Hirsch-Hoffmann: Zbl. Gynäk. 1928.
Hofbauer: Zbl. Gynäk. 1930.
— — Zbl. Gynäk. 1931.
— — Zbl. Gynäk. 1933.
Meyer Robert: Arch. Gynäk. 91.
— — Z. geb. 85, 1922.
— — Zbl. Gynäk. 1923.
— — Zbl. Gynäk. 1925.
— — Zbl. Gynäk. 1928.
Philipp und Schäfer: Zbl. Gynäk. 41.
Peisecker: Zbl. Gynäk. 1929.
Schiller: Virch. Arch. 263, 1927.
— — Arch. Gynäk. 133, 1928.
— — Zbl. Gynäk. 52, 1928.
— — Wien. klin. Woch. 1931.
Schottländer: Mon. Geb. 26, 1907.
— — Mon. Geb. 30, 1909.
Stierlin: Schweiz. Med. Woch. 105, 218, 1929.
Veit: Z. geb. 5, 1880.
— — Arch. Gynäk. 12, 270.
Lehner: Zum Zusammenhang von Portioerosion und Portiocarcinom. Diss. Berlin, 1935.

Lebenslauf.

Ich, Heinz Dominick, wurde am 27. Februar 1912 in Imgenbroich bei Aachen als Sohn des Bürgermeisters Reiner Dominick und seiner Ehefrau Maria geb. Fischer geboren. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule meines Heimatortes trat ich Ostern 1921 in die Sexta des Städtischen Realprogymnasiums in Monschau ein. Die Sekunda und Prima besuchte ich am Aloisiuskolleg zu Bad-Godesberg a. Rh., wo ich auch im Februar 1931 die Reifeprüfung bestand. Anschließend begann ich das Medizinstudium an der Universität Freiburg i. Br. Nach drei Semestern wechselte ich nach Bonn über, wo ich 1933 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich in München, kehrte dann nach Freiburg zurück, um dort am 16. Dezember 1936 das medizinische Staatsexamen abzulegen. Als Medizinalpraktikant arbeitete ich je ein halbes Jahr an der Inneren Klinik des Städtischen Krankenhauses Mainz und am Pathologischen Institut des Marienkrankenhauses in Hamburg. Als Assistenzarzt war ich von Dezember 1937 bis November 1939 am Städtischen Krankenhause Eltville a. Rh. und anschließend trat ich als Assistent in die Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses Mainz ein.

Meine akademischen Lehrer waren die Herrn Professoren und Dozenten:

in Bonn: Ebbeke, Junkersdorf †, Pfeiffer, Sobotta, Stöhr;

in München: Borst, Dormanns, Lebsche, Lexer, von Pfaundler, Schittenhelm, von Seemen, Stepp, von Zumbusch;

in Freiburg i. Br.: Aschoff, Bacmeister, Beringer, Boeker, Giese, Noeggerath, Hoffmann, Jahn, Janssen, Kahler, Kapfhammer, Loeser, Mie, von Möllendorf, Nagel, Oltmanns, Rehn, Ruffin, Schneider, Siegert, Spemann, Staudinger, Stühmer, Uhlenhut, Wegner, Wilhelm, Ziegler.